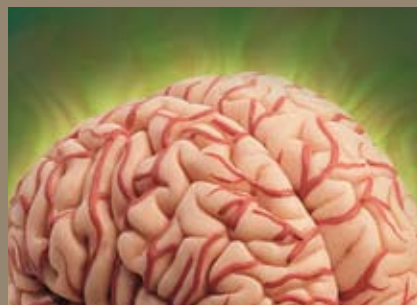
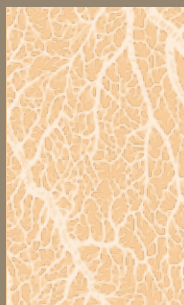


НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ

ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ
МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ



«НАУКА»

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПЕРИОДА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА С ПРИМЕНЕНИЕМ НЕЙРОПЕПТИДОВ

Н. А. Беляева, А. А. Потапова

Городская больница № 2 «КМЛДО», г. Краснодар

Состояние вопроса

На любом этапе своего развития медицина признает необходимость поиска новых методов лечения и реабилитации больных, перенесших инсульт. При создании новых лекарственных препаратов исследователи все чаще обращаются к возможному использованию внутренних, «собственных» регуляторов организма человека. К таким соединениям относятся пептиды, представляющие один из наиболее изученных классов биологически активных веществ.

Характерными чертами пептидов являются высокая эффективность в малых дозах, быстрота наступления эффекта и отсутствие негативных последствий. Применение нейропротективных препаратов позволяет создать благоприятный фон для наиболее эффективного комплексного лечения инсульта, более полной реализации возможностей терапии, направленной на улучшение перфузии ткани мозга. Дефицит нейротрофического обеспечения мозга играет важную роль на всех этапах патогенетического каскада, запущенного острой церебральной ишемией. В связи с этим, перспективным направлением нейропротективной терапии является раннее назначение препаратов с выраженным трофическим действием [2, 3, 11, 13, 14].

Исторически наиболее известен препарат нейротрофического ряда церебролизин — белковый экстракт вытяжки из головного мозга свиней, действие которого обусловлено фракцией низкомолекулярных пептидов. Проведенные исследования продемонстрировали благоприятное влияние препарата в суточной дозе 10–30 мл и более на течение острого периода каротидного ИИ при различной степени тяжести заболевания и терапии в течение 10–21 суток и более [4, 5, 9].

К средствам репаративной терапии относятся производные ГАМК (ноотропы), особенно в случае превалирования в клинике очагового неврологического дефекта. Для вторичной нейропротекции используются также семакс, мексидол, пикамилон, эмоксипин, глиатилин, кортексин и другие препараты. Особое место здесь занимают нейропептиды.

Семакс — первый отечественный ноотропный препарат не-истощающего типа из группы эндогенных регуляторов функций ЦНС — нейропептидов, является синтетическим аналогом фрагмен-

та АКТГ 4-10 с аминокислотной последовательностью *Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro*. В очень малых дозах (3–30 мкг/кг) семакс является эндогенным регулятором функции ЦНС, обладает выраженным ноотропным эффектом, увеличивает адаптационные возможности мозга; в больших дозах (150–300 мкг/кг) оказывает ангиопротективное, антигипоксическое и нейротрофическое действие. Семакс обладает направленным нейротрофическим и нейромодулирующим действием, обеспечивающим его влияние на очаговые проявления инсульта. При эндоназальном введении препарат через 4 мин проникает через гематоэнцефалический барьер; период его полураспада в организме составляет несколько минут, а терапевтическое действие при однократном введении — от 20 до 24 часов [1, 7, 10, 12].

Наиболее эффективными являются суточные дозы 6 мг при легком течении инсульта, 12 мг у больных с инсультом средней тяжести и 18 мг — с тяжелым инсультом, при 5- и 10-дневном курсе лечения (в одной капле стандартного раствора содержится 0,05 мг активного вещества). В реабилитационном лечении дозы составляют 2,5–5 мг в сут в течение 5–10 дней, в качестве стимулятора умственной работоспособности семакс применяется в дозе 0,2 мг (0,2 мл раствора) интраназально 1 раз в сут.

Принципиально важным для понимания центральных эффектов семакса является оценка его способности проникать в мозг. Общеизвестно, что ГЭБ крайне ограничивает проникновение пептидов в мозг, хотя и не является непреодолимым препятствием. Нельзя исключить, что семакс осуществляет свое действие по нерцепторному пути, хотя более вероятно, что рецепторы к фрагментам АКТГ представлены в очень ограниченных количествах и в немногих структурах мозга.

Анализ литературы показывает, что далеко не все пептиды при интраназальном введении оказываются столь же эффективными, как при других способах введения. Специальными исследованиями доказано, что при дозах, равных парентеральным, семакс столь же эффективен при интраназальном применении. Этот способ введения удобен, являясь неинвазивным и доступным.

Препаратом пептидной структуры является также и кортексин, созданный в 1986 г. в Военно-медицинской академии и внедренный в аптечную сеть здравоохранения России в 1999 г. Наряду с эффектами, обусловленными непосредственным влиянием нейропептидов и аминокислот (20 L-аминокислот), входящих в состав кортексина, препарат участвует в регуляции металлолигандного гомеостаза в ЦНС. Баланс, существующий в кортексине между возбуждающими аминокислотами-медиаторами (глутаминовая кислота, глутамин, аспартат) и тормозными (глицин, таурин, фрагменты ГАМК, серин), определяет эффект снижения мышечного тонуса при патологии верхнего мотонейрона, а также противосудорожные свойства кортексина[8].

Тканеспецифичность кортексина, т. е. его воздействие на клетки нервной системы, а также биодоступность — это большое достижение отечественной фарминдустрии. Принцип, положенный в основу тех-

нологии получения тканеспецифичных нуклеопротеиновых комплексов, состоит в том, чтобы сохранить структурные элементы хроматина, в которых естественно объединены эндогенные белки-регуляторы с комплементарными участками ДНК. Это «подражание» природе в известной мере обеспечивает высокие терапевтические свойства кортексина.

Цель исследования. Проведено клиническое изучение эффективности метаболической защиты мозга у больных в остром периоде ишемического инсульта (ИИ). Цель работы — сравнительный анализ препаратов нейропептидной природы — семакса и кортексина, применяемых у больных в остром периоде ишемического инсульта.

Материалы и методы

В исследование включены 108 пациентов в остром периоде ИИ легкой и средней степени тяжести.

Все обследуемые разделены на 3 группы. 1-я группа — 48 пациентов, получающих комплексную максимально унифицированную терапию и препарат нейропептидной природы семакс в суточной дозе 6 мг при легких и 12 мг в сут — при инсультах средней степени тяжести в течение 10 дней. Препарат вводился по 5 и 10 капель в каждый носовой ход 12 раз в сут с интервалом не менее 30 мин. Во 2-й группе к комплексной терапии был добавлен кортексин по 10 мг в/м в течение 10 дней, эта группа включала 31 человека. 3-я группа (29 человек) — контрольная, эти пациенты получали комплексную максимально унифицированную терапию, включающую сосудистые, антиагрегантные препараты, витамины группы В, транквилизаторы, гипотензивные, препараты калия, средства, уменьшающие спастичность мышц, ЛФК, ФТЛ, ИРТ без включения нейропротективных препаратов.

В исследование вошли 58 женщин (53,8%) и 50 мужчин (46,2%). Локализация ишемического очага в головном мозге пациентов была следующая: у 63 человек (60,5%) в бассейне ВСА: левой — 42 человека (37,8%) и правой — 21 человек (22,7%); в ВББ — у 45 человек (32,8%).

Все пациенты обследовались по стандартной схеме исследования неврологического больного. С целью изучения влияния семакса и кортексина на клиническую картину заболевания была введена балловая система оценки неврологического статуса. Учитывались основные наиболее показательные при инсультах составляющие неврологического статуса.

Неврологический статус и тяжесть инсульта оценивались по 16 формализованным критериям, а также по шкале NIH-NINDS (*National Institutes of Health — National Institute of Neurological Disorders and Stroke*), индексу Бартель, основанному на оценке 10 функций, колеблющихся по степени их выполняемости больным от полностью независимо выполняемых до полностью зависимых от посторонней помощи. Отдельно исследовались и оценивались когнитивные функ-

ции по опроснику клиники Мэйо (1987). Кроме того, для оценки состояния памяти больных, утомляемости, активности внимания применялась «методика 10 слов» А. Р. Лурия.

В качестве нейровизуализационного метода использовалась компьютерная томография головного мозга. Регистрация биоэлектрической активности мозга осуществлялась при отведении электрических потенциалов от конвекситальной поверхности мозга с помощью макроэлектродов на 16-канальном электроэнцефалографе «Энцефалан». Для проведения РЭГ использовался реограф-преобразователь 4РГ-2М. Эхо-ЭС проводили на Эховасоскопе «PQ-200».

Статистический анализ данных проводился с использованием программ STATISTICA 5,0 и BIOSTATISTICA, MICROSOFT EXCEL 2000 на ЭВМ РС 586. Межгрупповые различия по количественным признакам определяли по критерию t Стьюдента с поправкой Бонферрони. Сравнение парных (связанных) выборок до и после лечения оценивали по критерию Уилкоксона. Статистическую значимость определяли с помощью двухстороннего сравнения ($p < 0,025$).

Результаты и их обсуждение

Динамика состояния больных после проведенного курса лечения носила в различных случаях неодинаковый характер.

При ИИ легкой степени эффективность семакса проявлялась с первых суток заболевания и выражалась в общей активизации больных, статистически достоверном ускорении регресса очаговой симптоматики к 21 суткам заболевания. У 98% больных, получавших семакс, течение было регрессирующим со стабильным регрессом неврологических нарушений, причем у 28% пациентов регресс очаговых симптомов был полным, что значительно превышает этот показатель в контрольной группе (62%). Аналогичная динамика отмечалась и в группе, где применялся кортексин. При этом полный регресс симптоматики отмечен у 18%.

В остром периоде ИИ средней степени тяжести применение семакса позволило достоверно ускорить регресс не только очаговых, но и общемозговых и вегетативных симптомов. У всех больных значительно уменьшились или исчезли головные боли, пациенты стали более адекватными, исчезла дезориентация (перед лечением отмечалась у 57% больных) в месте, времени или собственной личности. Полный регресс неврологических нарушений отмечен у 21% больных. В группе, пролеченной кортексином, — у 20%. В контроле этот показатель составил соответственно 5% (табл. 1, рис. 1).

При оценке неврологического статуса суммарный клинический балл наиболее показательно улучшился в группе, получавшей семакс, при легком течении — на $9,3 \pm 1,44$ по оригинальной шкале, во 2-й группе — на $8,4 \pm 2,41$, в контроле — на $6,3 \pm 1,56$; при средней степени тяжести инсульта соответственно $8,6 \pm 2,7$ в группе с включением семакса, с включением ЛТ — $7,3 \pm 1,7$, в контроле — $5,7 \pm 1,32$.

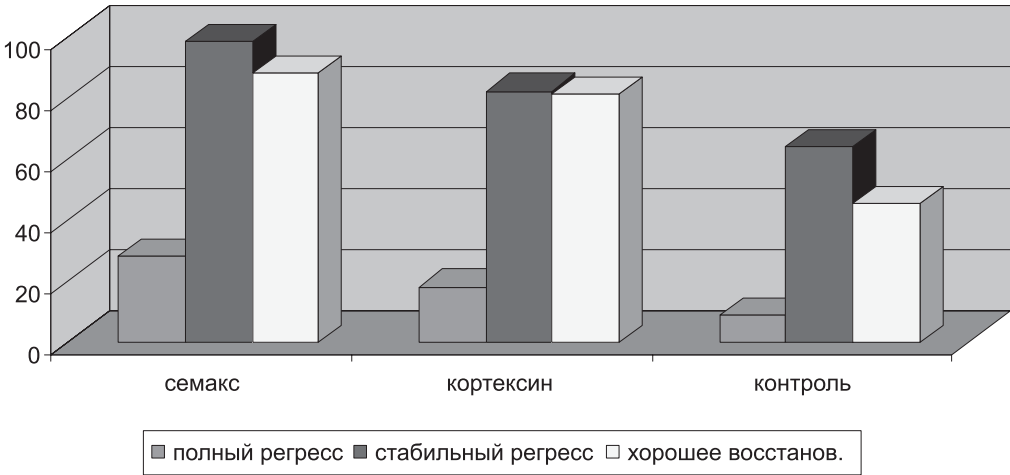


Рис. 1. Динамика регресса неврологической симптоматики

Таблица 1

Динамика суммарного клинического балла при включении в комплексную терапию семакса и кортексина

Группа больных	Тяжесть инсульта	Психич. статус	Оригинальная шкала	NIH-NINDS	Индекс Бартель
Семакс	Легкий	12,0 ± 2,27	9,3 ± 1,44	4,9 ± 0,43	25
	Сред. тяж.	10,7 ± 1,52	8,6 ± 2,7	4,2 ± 0,2	20
Кортексин	Легкий	11,0 ± 2,14	8,4 ± 2,41	3,8 ± 1,43	20
	Сред. тяж.	8,7 ± 1,5	7,3 ± 1,7	3,7 ± 0,31	15
Контроль	Легкий	6,3 ± 1,4	6,3 ± 1,56	2,8 ± 0,16	10
	Сред. тяж.	4,6 ± 0,74	5,7 ± 1,32	2,2 ± 2,35	5
<i>p</i>		< 0,05	< 0,01	< 0,05	

Подобная тенденция в разнице баллов отмечена по всем остальным шкалам.

После оценки регресса неврологической симптоматики были получены результаты, представленные в табл. 2 (семакс) и табл. 3 (лечение кортексином).

Сопоставление динамики клинической картины в группе с применением семакса и в контроле (без нейропротективных препаратов) обнаружило достоверное улучшение восстановительных процессов на фоне лечения семаксом у больных с легким ($p < 0,01-0,05$) и средней тяжести ($p < 0,001-0,05$) инсультом в остром периоде (табл. 2).

Таблица 2

Динамика неврологических проявлений в остром периоде ИИ при терапии семаксом

Неврологические проявления инсульта	Пролечены семаксом (n = 48)		Контроль (n = 29)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1. Нарушения сознания	2 (4%)	0	1 (4%)	0
2. Нарушения эмоционального фона	45 (95%)	21 (40%)	27 (94%)	20 (63%)
3. Нарушения речи	24 (46%)	11 (21%)	14 (44%)	11 (35%)
4. Нарушения праксиса	17 (32%)	9 (17%)	10 (33%)	8 (25%)
5. Нарушения гнозиса	12 (23%)	7 (14%)	8 (25%)	6 (12%)
6. Нарушения функций черепных нервов	41 (78%)	20 (38%)	23 (75%)	14 (44%)
7. Гемипарезы и гемиплегии	45 (95%)	24 (50%)	27 (91%)	22 (69%)
8. Изменения мышечного тонуса	48(100%)	30 (57%)	29 (100%)	20 (63%)
9. Разница глубоких рефлексов	53 (100%)	38 (72%)	29 (100%)	25 (79%)
10. Наличие патологических рефлексов	48 (100%)	42 (80%)	29 (100%)	29 (91%)
11. Клонусы	17 (32%)	7 (14%)	9 (29%)	7 (22%)
12. Чувствительные нарушения	37 (70%)	24 (46%)	21 (66%)	14 (44%)
13. Наличие нистагма	16 (31%)	9 (17%)	9 (29%)	7 (22%)
14. Нарушения при выполнении коорд. проб	21 (40%)	15 (29%)	14 (40%)	11 (34%)
15. Неустойчивость в позе Ромберга	35 (66%)	12 (23%)	22 (69%)	10 (33%)
16. Нарушения ходьбы	43 (82%)	16 (31%)	27 (85%)	12 (38%)

Таблица 3

Динамика неврологических проявлений в остром периоде ИИ при терапии кортексином

Неврологические проявления инсульта	Пролечены кортексином (n = 31)		Контроль (n = 29)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1. Нарушения сознания	1 (2,9%)	0	1 (4%)	0
2. Нарушения эмоционального фона	30 (94,1%)	10 (35,3%)	27 (94%)	19 (63%)
3. Нарушения речи	16 (47,1%)	5 (16,6%)	12 (44%)	10 (35%)
4. Нарушения праксиса	10 (29,4%)	4 (14,7%)	9 (33%)	7 (25%)
5. Нарушения гнозиса	11 (32,4%)	4 (14,7%)	7 (25%)	5 (12%)
6. Нарушения функций черепных нервов	27 (79,4%)	12 (38,2%)	22 (75%)	12 (44%)
7. Гемипарезы и гемиплегии	30 (97,%)	13 (44,1%)	27 (91%)	20 (69%)
8. Изменения мышечного тонуса	31 (100%)	15 (50%)	29 (100%)	18 (63%)
9. Разница глубоких рефлексов	31 (100%)	19 (58,8%)	29 (100%)	23 (79%)
10. Наличие патологических рефлексов	31 (100%)	26 (82,2%)	29 (100%)	27 (91%)
11. Клонусы	22 (70,6%)	3 (11,8%)	8 (29%)	6 (22%)
12. Чувствительные нарушения	27 (85,3%)	13 (41,2%)	19 (66%)	12 (44%)
13. Наличие нистагма	12 (35,3%)	3 (11,8%)	8 (29%)	6 (22%)
14. Нарушения при выполнении коорд. проб	15 (47,1%)	10 (32,4%)	12 (40%)	10 (34%)
15. Неустойчивость в позе Ромберга	20 (61,8%)	8 (26,5%)	20 (69%)	9 (33%)
16. Нарушения ходьбы	28 (88,2%)	11 (35,3%)	25 (85%)	11 (38%)

Динамика состояния больных после применения кортексина (табл. 3) носила в различных случаях также неодинаковый характер и может быть охарактеризована в виде 3 основных вариантов.

У большей части больных положительная динамика развивалась в 1-е сутки после применения кортексина. В ряде случаев она начиналась с восстановления сенсорных изменений, часто в пределах 24 часов после первой инъекции, возникало снижение спастики, отмечаемое объективно, нарастали сила и объем активных движений пораженных конечностей, уменьшались трофические нарушения. Некоторые больные фактически **в течение короткого срока превращались из неспособных самообслуживаться в самообслуживающихся**, поскольку позитивная динамика обычно нарастала в течение 1–2-й недели, и в дальнейшем положительный результат устойчиво сохранялся (!).

Вторую группу составляли больные, у которых положительные сдвиги после в/м применения кортексина развивались постепенно. Первые признаки воздействия препарата наблюдали на 2–5-е сутки после его введения. Изменения в неврологическом состоянии больного нередко носили волнообразный характер: улучшение — ухудшение — улучшение с нарастанием позитивной динамики, которая в дальнейшем закреплялась и приобретала устойчивый характер.

В третью группу входили больные, у которых за время пребывания в клинике на протяжении 3 недель никаких заметных положительных изменений в неврологическом статусе не наблюдалось. Однако положительная, иногда значительная динамика, напоминающая вышеописанную, но растянутая во времени, развивалась после выписки больного из клиники (при динамическом, неврологическом контроле в амбулаторных условиях).

Естественно, положительная динамика состояния больных была индивидуальной и имела некоторые черты двух или всех трех описанных форм.

Восстановление афатических нарушений значительно полнее произошло также в группах, где применялись нейропептиды. Так при применении семакса из 22 (46%) пациентов с различными афазиями после лечения они сохранились лишь у 10 человек (21%); в группе, пролеченной кортексином, этот показатель уменьшился с 14 (47%) до 7 (26%) больных; в контрольной — лишь у 4 больных (14%) из 14 (48%) регрессировала афазия.

Когнитивные функции (опросник клиники Мэйо) значительно полнее и быстрее восстанавливались в группах, пролеченных препаратами нейропептидной природы, по сравнению с контролем. В количественном выражении баллы до лечения в 1-й группе составили $6,4 \pm 1,42$, во 2-й — $6,5 \pm 0,63$, в 3-й — $6,5 \pm 0,7$; после лечения они выросли соответственно до $31,4 \pm 1,1$, $29,7 \pm 1,1$ и $23,7 \pm 2,1$ ($p < 0,05$; $p < 0,001$ и $p < 0,01$) (табл. 4).

Внимание и память также значительно лучше восстанавливались в группах, пролеченных нейропептидами — семаксом и кортексином, причем во 2-й группе это восстановление происходило несколько быстрее. В группе, пролеченной кортексином, показатель

Таблица 4

Динамика восстановления психических функций (в баллах)

Группа больных	до лечения	после лечения	<i>p</i>
Семакс	6,4 ± 1,42	31,4 ± 1,1	< 0,05
Кортексин	6,5 ± 0,63	29,7 ± 1,1	< 0,001
Контроль	6,5 ± 0,7	23,7 ± 2,1	< 0,01

улучшения памяти составил $42 \pm 0,8\%$ ($p < 0,001$), с применением семакса — $33 \pm 1,7\%$ ($p < 0,01$), а в контрольной группе — $28 \pm 1,2\%$ ($p < 0,01$). Показатели восстановления внимания выросли в 1-й группе с $2,7 \pm 1,3$ до $6,2 \pm 1,9$ ($p < 0,01$), во 2-й — с $2,7 \pm 1,4$ до $5,1 \pm 0,4$ ($p < 0,001$), в 3-й — с $2,8 \pm 1,7$ до $3,3 \pm 1,6$ ($p < 0,01$) — табл. 5.

Таблица 5

Динамика восстановления внимания (в баллах)

Группы больных	до лечения	после лечения	<i>p</i>
Семакс	2,7 ± 1,3	6,2 ± 1,9	< 0,01
Кортексин	2,7 ± 1,4	5,1 ± 0,4	< 0,001
Контроль	2,8 ± 1,7	3,3 ± 1,6	< 0,01

КТ головного мозга была проведена всем больным в остром периоде ИИ в 1–2-е сутки и в динамике через 18–21 день.

Наибольшая эффективность достигнута в группе, где в комплексное лечение был включен семакс. У 24 человек (55,1%) очаг уменьшился более чем на 30 мм или исчез совсем, без динамики КТ-картина наблюдалась всего у 2 пациентов (4,1%) ($p < 0,01$). Лучшая, чем в контрольной группе, динамика отмечена также и у пациентов, получавших кортексин. У 15 (48,4%) очаг значительно уменьшился или исчез совсем и только у 2 (6,5%) больных этой группы динамики при КТ-исследовании отмечено не было ($p < 0,05$). В контроле аналогичные показатели составили соответственно 6 (20%) и 9 (30%) ($p < 0,01$).

ЭЭГ-отслеживание восстановительно-компенсаторных перестроек мозга после терапии семаксом и кортексином показало, что обычные методы ЭЭГ чувствительны к их динамике (рис. 2).

Повторная ЭЭГ после курса комплексной терапии показала, что у 77% больных 1-й группы (41 человек), у 83% (26 человек) 2-й группы и у 28% (9 человек) в контрольной группе отмечалось улучшение показателей биоэлектрической активности головного мозга ($p < 0,01$). Это выразилось в нормализации показателей ЭЭГ. Альфа-ритм стал более модулированным, отмечалось некоторое усиление выраженности реакции на функциональные нагрузки (гипервентиляцию, фотостимуля-

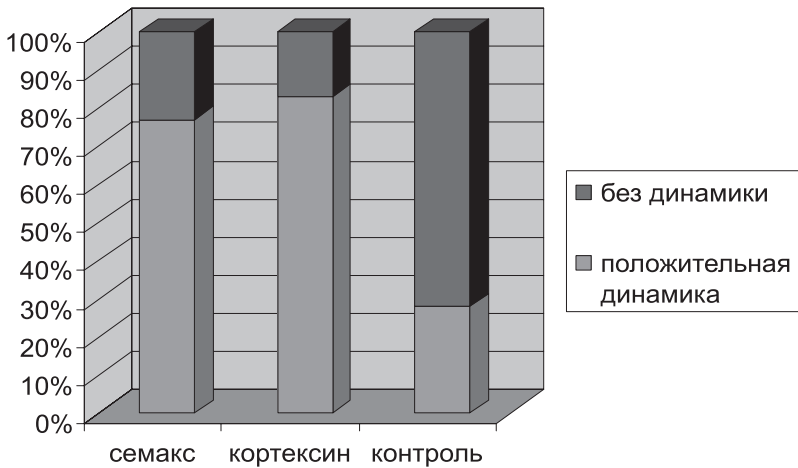


Рис. 2. Динамика показателей ЭЭГ после комплексного лечения острого периода ишемического инсульта

цию). У остальных больных по данным ЭЭГ не отмечалось улучшения функционального состояния биоэлектрической активности мозга.

Хотя изменения на ЭЭГ носят неспецифический характер, они определенно указывают на активную перестройку нейродинамики в результате применения семакса и кортексина.

Результаты РЭГ показали, что в группах пациентов, пролеченных препаратами нейропептидной природы, имеется преобладание положительных сдвигов в показателях кровотока по сравнению с контролем. Между позитивными гемодинамическими сдвигами и улучшением двигательных функций была выявлена сильная корреляционная связь ($k = 0,81$).

Наряду с оценкой состояния пациентов после проведения комплексного лечения с использованием нейропептидов, оценивалось воздействие этих препаратов в целом на организм. Полученные данные свидетельствовали о том, что не наблюдалось существенных сдвигов показателей состояния клинического анализа крови, гемостаза, а также биохимических показателей крови.

Таким образом, исследование показало эффективность семакса и кортексина в остром периоде ишемического инсульта, а проведенный сравнительный анализ не выявил значительного преобладания эффекта одного из препаратов. Хотя можно говорить о более выраженном клиническом эффекте кортексина при оценке восстановления двигательного дефекта, памяти и внимания.

Выводы

1. Комплексное лечение пациентов в остром периоде ИИ с использованием отечественных нейропротекторов семакс и кортексин подтверждает их высокую терапевтическую эффективность и широкие возможности применения в остром периоде ОНМК.

2. Применение семакса интраназально и кортексина в/м не дает осложнений, никогда не приводит к ухудшению неврологического статуса или общего состояния больных и хорошо сочетается с другими методами лечения.

3. При использовании кортексина и семакса в остром периоде ИИ уменьшается или исчезает общемозговая симптоматика, что отражается на количественной характеристике тяжести состояния больных в виде повышения общего суммарного балла по шкале NIH-NINDS, индексу Бартель и оригинальной клинической шкале.

Список литературы

1. **Ашмарин И. П., Незавибатько В. Н., Мясоедов Н. Ф.** Ноотропный аналог адренкортикотропина 4-10-семакс (15-летний опыт разработки и изучения) // Журн. высшей нервной деятельности. 1997. Т. 47. Вып. 2. С. 420–430.
2. **Верещагин Н. В., Варакин Ю. Я.** Профилактика острых нарушений мозгового кровообращения: теория и реальность // Журн. неврологии и психиатрии. 1996. № 5. С. 5–9.
3. **Верещагин Н. В., Моргунов В. А., Гулевская Т. С.** Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997. С. 288.
4. **Виленский Б. С.** Препараты нейротрофического действия в лечении инсульта. Качество жизни // Медицина. Болезни сердечно-сосудистой системы. 2003. № 2. С. 53–56.
5. **Гусев Е. И., Скворцова В. И.** Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. — 327 с.
6. **Гусев Е. И., Скворцова В. И., Насонов Е. Л.** Сосудистые заболевания головного мозга / Под ред. М. М. Одинака, А. Н. Кузнецова. СПб., 1998. С. 187–189.
7. **Мясоедов Н. Ф., Скворцова В. И., Насонов Е. Л.** Изучение нейропротективного действия семакса в остром периоде ишемического инсульта // Журн. неврологии и психиатрии. 1999. № 5. С. 15–19.
8. **Скоромец А. А., Дьяконов М. М., Павлов И. П., мозг... и кортексин** // Вестн. Военно-мед. акад. 2004. № 2 (12). С. 29–30.
9. **Федин А. И., Румянцева С. А.** Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения. М., 2002. С. 6–30.
10. **Шмырев В. И., Миронов Н. В., Заец Т. Я.** Эффективность и переносимость препарата семакс в лечении больных с начальными формами цереброваскулярных заболеваний // Журн. «Кремлевская медицина». Клинический вестник. 1998. № 3. С. 6–8.
11. **Шмырев В. И., Бирюля Е. В.** Многоэтапная реабилитация больных, перенесших ОНМК // Врач. 1999. № 10. С. 15–18.
12. **Шмырев В. И., Боброва Л. С., Боброва Т. А.** Нейропротективная терапия в неврологической практике // Журн. «Кремлевская медицина». Клинический вестник. 2003. № 2. С. 36–39.
13. **Murray C. J. L., Lopez A. D.** The Global Burden of Disease. Boston: Harvard University Press, 1996.
14. **Rothwell P. M.** Mechanisms of transient cerebral ischemia // Brit. Med. J. 2001. № 1. P. 646.